

Esclerose Lateral Amiotrófica: manifestações clínicas, progressão e prognóstico
numa série de doentes consecutivos diagnosticados no CHP-HSA de 2006 a 2012

Ana Catarina Ferreira Félix
Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina
Porto, 2013

Ana Catarina Ferreira Félix

Esclerose Lateral Amiotrófica: manifestações clínicas, progressão e prognóstico numa série de doentes consecutivos diagnosticados no CHP-HSA de 2006 a 2012

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina submetida ao
Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Orientador: Manuel Correia

Categoria: Doutoramento

Assistente Hospitalar Graduado de Neurologia

– Centro Hospitalar do Porto

Professor auxiliar de Neurologia ICBAS-UP

– Universidade do Porto

Co-orientador: Márcio Cardoso

Categoria: Licenciatura

Assistente Hospitalar de Neurologia

– Centro Hospitalar do Porto

Porto, 2013

Agradecimentos

Gostaria de agradecer ao meu orientador, Prof. Doutor Manuel Correia, pela sugestão do tema, apoio e disponibilidade ao longo da realização deste trabalho; ao meu co-orientador, Dr. Márcio Cardoso, pela sua preciosa colaboração e apoio no Serviço de Neurofisiologia, bem como na elaboração do protocolo do estudo, sem ele este trabalho não teria sido possível.

Agradeço também aos meus pais e amigos mais próximos pela paciência e palavras de ânimo e apoio ao longo dos meses em que este estudo foi realizado.

Resumo

Introdução: A Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) é uma doença neurodegenerativa fatal cuja principal característica é a combinação de alterações do primeiro e segundo neurónio motor. O diagnóstico baseia-se na clínica, alterações electromiográficas e ausência de diagnóstico alternativo. O único fármaco aprovado para o tratamento da ELA é o Riluzol que prolonga a sobrevida entre 3 a 6 meses. O tratamento é essencialmente sintomático, exigindo abordagem multidisciplinar.

Objectivo: Traçar o perfil de evolução dos doentes com ELA no CHP-HSA e comparar com séries publicadas.

Métodos: Estudo observacional retrospectivo, com recurso aos dados de doentes diagnosticados com ELA no CHP-HSA entre 1 de Janeiro de 2006 e 31 de Dezembro de 2012. Foram utilizados os relatórios das electromiografias realizadas neste período, para identificação dos casos suspeitos, e consultaram-se os processos clínicos, seleccionando-se os indivíduos com diagnóstico definitivo de ELA. Foi registada a informação demográfica e clínica em formulário elaborado para o efeito. Os dados são apresentados sobre a forma de frequências relativas absolutas e realizaram-se os testes de *Kruskal-Wallis*, *Mann-Whitney* e *Qui-Quadrado*.

Resultados: Amostra constituída por 40 doentes ($\text{♂}:\text{♀} = 1$), com idade média ao diagnóstico de 64 anos e sobrevida média de 5 anos. Maioria dos doentes iniciou doença por sintomas nos membros (superiores e inferiores), seguida do segmento bulbar. O atingimento inicial do segmento bulbar associa-se a menor tempo de sobrevida, menor intervalo até colocação de gastrostomia percutânea endoscópica (PEG) bem como até início da ventilação não invasiva (VNI). Os doentes que usufruíram de VNI apresentaram maior tempo de sobrevida. A sequência de atingimento de segmentos mais comum foi: Membro superior → Membro inferior → Bulbar. O início da doença por mais do que um segmento em simultâneo não resultou num tempo de sobrevida significativamente menor.

Conclusão: O início da doença pelo segmento bulbar corresponde a um perfil mais severo de evolução, com necessidade precoce de PEG e VNI e menor sobrevida. A instituição de VNI é uma medida valiosa prolongando o tempo de sobrevida dos doentes. Este estudo teve como limitações o facto de ser retrospectivo e de não ter existido um instrumento pré-definido para os registos bem como a perda de 27,5% dos doentes para seguimento.

Palavras-Chave: Esclerose Lateral Amiotrófia, Doença do Neurónio Motor, Neurodegeneração, Electromiografia, Prognóstico.

Abstract

Introduction: Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) is a progressive and fatal neurodegenerative disease whose hallmark is the combination of pathologic findings from the upper and lower motor neuron. The diagnosis is based on the clinical presentation, the electromyographic findings and the absence of an alternative diagnosis. Riluzole is the only approved drug for the treatment of ALS and prolongs survival from 3-6 months. Symptomatic treatment is very important and, therefore, multidisciplinary teams are essential.

Objective: Trace the evolution profile of the patients diagnosed with ALS in the CHP-HSA and compare it with series already published.

Methods: Retrospective observational study made using the data from the patients diagnosed with ALS in the CHP-HSA from 1st January 2006 until 31st December 2012. We used the results of the electromyographies from this period to select the suspected cases and crossed them with the information from the clinical processes to find the ones with definitive diagnosis of ALS. The results are presented as relative and absolute frequencies and we used the statistic tests of *Kruskal-Wallis*, *Mann-Whitney* and *Qui-Square*.

Results: We studied 40 patients ($\text{♂}:\text{♀} = 1$), whose median age of diagnosis was 64 years old and the median survival was 5 years. Most patients started the disease on the limbs, and a smaller group on the bulbar area. Beginning of the disease with bulbar symptoms is associated with shorter survival, smaller period between diagnosis and percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) and non invasive ventilation (NIV). Patients who underwent NIV had longer survival. The most common sequence of the disease was: Upper limbs → Lower limbs → Bulbar. Beginning of the disease with simultaneous involvement of more than one segment was not associated with shorter survival.

Conclusion: Beginning of the disease with bulbar symptoms is associated with a more severe profile of evolution with precocious need of PEG and NIV and also shorter survival. NIV is a worthy measure since it prolongs survival of patients. This study had as limitations being retrospective and therefore not having a proper form where the data was filled during observation and the loss of 27,5% of patients for follow-up.

Keywords: Amyotrophic Lateral Sclerosis, Motor neuron Disease, Neurodegeneration, Electromyography, Prognosis.

Introdução

A Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) pertence ao espectro da Doença do Neurónio Motor (DNM) primária, que inclui, ainda, a Atrofia Muscular Progressiva, Esclerose Lateral Primária, Variante *Flail-Arm*, DNM com instalação no membro inferior, Paralisia Bulbar Primária e Atrofia Monomélica.¹⁻⁴

A ELA é uma doença neurodegenerativa progressiva, incurável que provoca fraqueza muscular, incapacidade e leva à morte¹⁻⁷. A incidência é de 1,5-2,7/100000 e a prevalência de 2,7-7,4 /100000. A razão homem:mulher é de 1,3-1,5 para a ELA esporádica (ELA-E). A incidência aumenta com a idade sendo o pico aos 74 anos.⁸⁻⁹ A sobrevivência média desde o diagnóstico é de 3-5 anos. Contudo, não é rara a sobrevivência mais longa, associando-se com idade mais jovem no início dos sintomas, sexo masculino e apresentação inicial com sintomas nos membros.^{4, 10-12} Trata-se de uma doença com evidência clínica de alteração da função do primeiro e segundo neurónio motor (Tabelas 1-4 em anexo).¹⁻⁷ O termo “amiotrófica” refere-se à atrofia muscular, fraqueza e fasciculações e “esclerose lateral” à dureza à palpação das colunas laterais da medula espinhal no estudo necrópsico.² Tipicamente, as manifestações iniciais são assimétricas e a progressão ocorre de um modo previsível.¹³⁻¹⁵ Cerca de 80% dos doentes têm apresentação nos membros e 20% apresentação bulbar.¹⁰⁻¹² A progressão da doença culmina, eventualmente, com falência respiratória.¹⁶⁻¹⁹ Não é raro o envolvimento multissistémico (cognitivo ou autonómico).

A ELA familiar (ELA-F) é fenotípica e geneticamente heterogénea correspondendo a 10% dos casos, podendo ser herdada de modo autossómico dominante, traço recessivo, ou ligada ao cromossoma X.^{1-4,20-21}

Não existe um teste que estabeleça o diagnóstico de ELA. Este é realizado com base em critérios de El Escorial (Figura 1 em anexo), progressão da doença, confirmação no estudo electromiográfico e ausência de alterações em estudos de neuroimagem ou laboratoriais que possam justificar o quadro clínico.²²⁻²⁸

Os critérios de El Escorial foram desenvolvidos com intuito de facilitar e padronizar o diagnóstico no contexto da investigação, principalmente em ensaios clínicos.²² Acontece que estes critérios demonstraram ter baixa sensibilidade. Numa reunião de consenso em Awaji-Shima, em 2006, resolveu-se esta questão por se reconhecer a equivalência dos dados clínicos e electromiográficos na detecção de alteração neurogénica crónica, e, portanto, integrando a electromiografia e os dados clínicos neurofisiológicos num só algoritmo, resultando assim nos Critérios de Awaji.²³⁻²⁴

Os sintomas que fazem suspeitar de diagnósticos alternativos são a paralisia supranuclear progressiva do olhar, tremor ou outros movimentos involuntários, ataxia cerebelosa, sintomas extrapiramidais e disfunção autonómica. Contudo, algumas destas manifestações podem estar presentes no contexto de um Síndrome ELA-PLUS, definido como diagnóstico de ELA em simultâneo com sinais e sintomas de outras doenças.²⁹

Foram identificados vários genes envolvidos na fisiopatologia da doença, sendo o SOD1, que codifica a enzima Cu,Zn superóxido-dismutase, o primeiro identificado, seguindo-se outros genes como OPTN, TARDBP, FUS, ANG, UBQLN2 e C8ORF72.^{1,30-37} Os testes genéticos podem ser úteis na ELA-F, para estabelecer o diagnóstico mas não para avaliar o prognóstico. O diagnóstico diferencial deve ter em conta: mieloradiculopatia cervical, fasciculações benignas, miopatia inflamatória, síndrome pós-pólio, amiotrofia monomérica, miastenia gravis e neuropatia motora multifocal.^{1-4, 30,34,37}

O único fármaco modificador da progressão da doença aprovado é o Riluzol, cujo primeiro ensaio clínico foi realizado por G. Bensimon et al em 1994, actuando através da diminuição da exotoxicidade induzida pelo glutamato. Está recomendada a administração de 50mg de Riluzol duas vezes por dia.³⁸⁻³⁹

Muitas alternativas de tratamento estão a ser avaliadas sendo que o arimoclomol, ceftriaxone, dextramipexole e a terapia génica têm apresentado resultados promissores.⁴⁰⁻⁴⁵

O cuidado por uma equipa multidisciplinar permite melhorar a qualidade de vida e deverá contribuir para o prolongamento da sobrevida, permitindo a gestão adequada dos sintomas da progressão da doença.⁴⁶⁻⁴⁹ Antes da ocorrência de problemas respiratórios é crucial informar o doente em relação às opções de tratamento disponíveis.^{16,19} Deve-se iniciar a ventilação não invasiva com pressão positiva (VNIPP) se a capacidade vital (CV) <50% do previsto, na presença de ortopneia ou pressão inspiratória máxima (PIM) >60cm ou oximetria nocturna anormal.⁴⁶⁻⁵⁰ Devem ser administradas as vacinas anti-pneumocócica e anti-influenza. Sugere-se a colocação de Gastrostomia Endoscópica Percutânea (PEG) se houver disfagia sintomática ou perda de peso significativa, preferencialmente antes da capacidade vital <50% do previsto.^{16,52} Outros sintomas cuja gestão é importante são os espasmos musculares, espasticidade, fraqueza muscular, a sialorreia e os sintomas pseudobulbares (labilidade emocional).^{2,3,50} A ocorrência de dor é uma complicação frequente, de difícil resolução e está associada a espasmos musculares e espasticidade, sendo a dificuldade na mobilização um contributo para o agravamento deste sintoma.^{47,53} A qualidade de vida nos doentes com ELA parece

dependem mais dos aspectos psicossociais do que da componente física.^{47,53} Fadiga, depressão e desalento são comuns mas, curiosamente, não se verifica um aumento dos pedidos de Eutanásia entre os doentes com ELA.⁵⁴ Com a progressão da doença, o objectivo do tratamento passa a assentar na prestação de cuidados paliativos.^{47,53-54}

Com o presente estudo pretende-se traçar o perfil de evolução clínica dos doentes diagnosticados e seguidos no Centro Hospitalar do Porto, Hospital de Santo António com o diagnóstico de ELA, no período de 2006 a 2012 e efectuar a comparação com séries de doentes já publicadas.

Métodos

Estudo de observação, retrospectivo dos doentes diagnosticados com ELA, observados e seguidos no Centro Hospitalar do Porto, Hospital de Santo António no período de 1 de Janeiro de 2006 a 31 de Dezembro de 2012.

Foram revistos os relatórios das EMG realizadas no Serviço de Neurofisiologia do Hospital de Santo António no período de 1 de Janeiro de 2006 a 31 de Dezembro de 2012. Seleccionaram-se aquelas cuja razão do pedido do exame tenha sido o diagnóstico, (ou suspeita) de DNM (diferentes tipos), ou o resultado do estudo de EMG sugerisse a presença de DNM como: sinais de desnervação aguda (fibrilações e ondas pontiagudas positivas) e crónica juntamente com reinervação (Unidades de complexos de potencial motor com grande amplitude e longa duração com recrutamento neurogénico e um padrão de interferência reduzido) e estas alterações em vários músculos proximais e distais nos membros.⁵⁵⁻

56

Após a selecção das EMG procedeu-se à revisão dos processos clínicos para confirmar o diagnóstico de ELA (sinais e sintomas de alteração da função do primeiro e segundo neurónio em, pelo menos, três regiões distintas, com confirmação electromiográfica, progressão clínica sem remissões de sintomas e ausência de um diagnóstico alternativo ou critérios de exclusão da doença) e o registo de informação em formulário para isso elaborado e posteriormente gravado numa base de dados anonimizada. A informação registada foi a seguinte:

- Dados demográficos (data de nascimento, data do óbito, sexo)
- Idade no diagnóstico
- Dados relativos à evolução da doença:
 - Data do início dos sintomas
 - Data de cada uma das manifestações subsequentes
 - Manifestações apresentadas:
 - Bulbar (disartria, disfagia, disfonia, reflexo masseterino)
 - Dispneia
 - Pseudobulbar
 - Membro superior (esquerdo vs direito, proximal vs distal, 1º neurónio vs 2º neurónio)
 - Membro inferior (esquerdo vs direito, proximal vs distal, 1º neurónio vs 2º neurónio)
 - Demência fronto-temporal
 - *Drop-head*

- Data da primeira prescrição de Riluzol
 - Data de colocação de PEG
 - Data de início de VNIPP
 - Necessidade de medicação para a dor (sim/não)
 - Necessidade de medicação para câimbras (sim/não)
 - Traumatismos prévios (sim/não)
 - Cirurgias prévias (sim/não)
- Data da última consulta nos doentes que foram perdidos para seguimento na consulta no hospital.

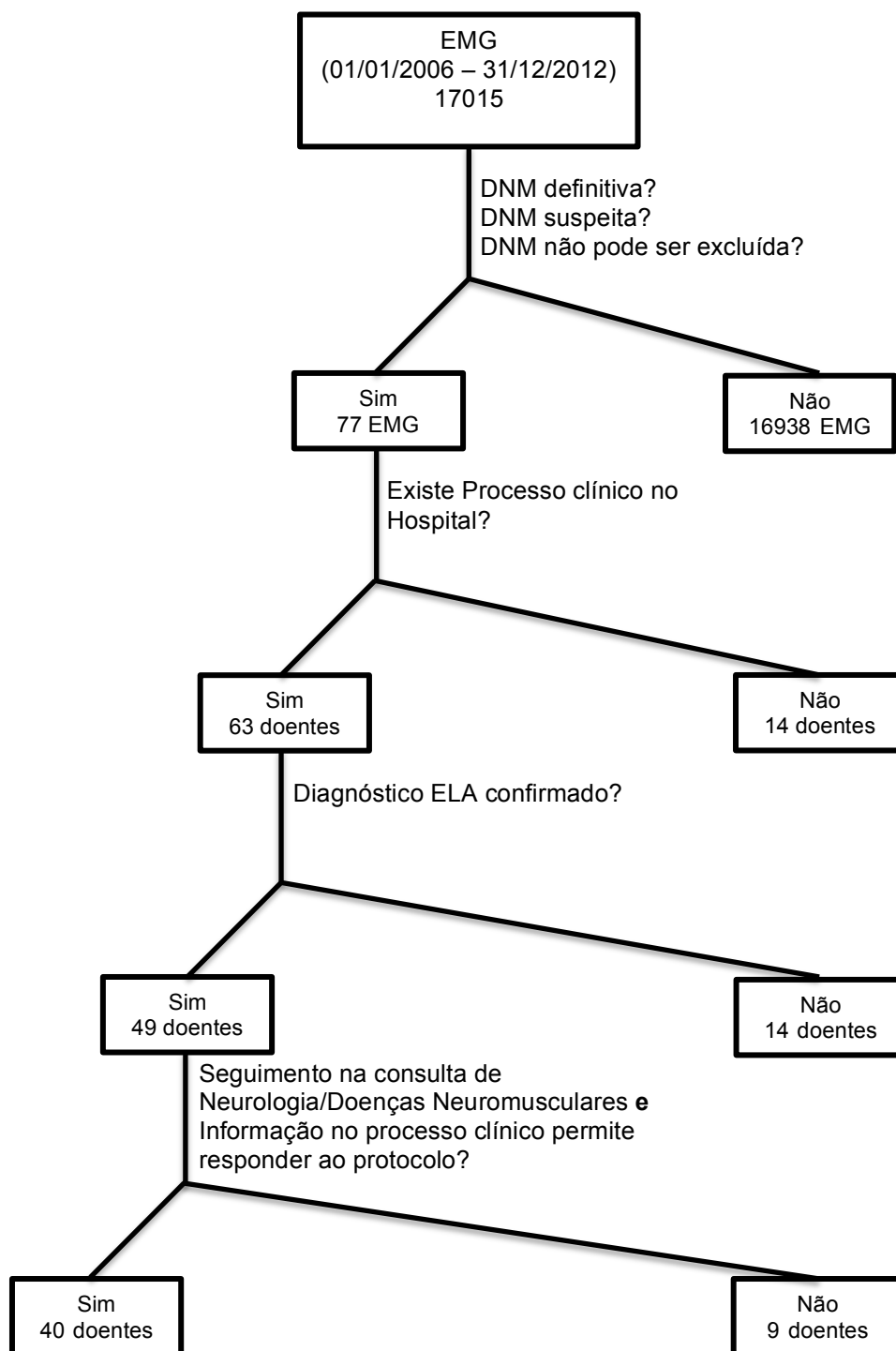
Os dados foram avaliados utilizando o software SPSS 21.0. Os resultados são apresentados, na sua maioria, sobre a forma de frequências absolutas e relativas de modo a caracterizar a amostra. Foram realizados testes estatísticos de modo a avaliar a significância estatística das diferenças entre os grupos definidos: primeiro o teste estatístico de *Kruskal-Wallis*, um teste não paramétrico próprio para a comparação de médias entre três ou mais grupos independentes, o teste *Mann-Whitney*, semelhante ao *Kruskal-Wallis*, mas adequado à comparação de dois grupos, e o teste de *Qui-Quadrado*.

O estudo teve a autorização da Comissão de Ética do Centro Hospitalar do Porto, Hospital de Santo António.

Apresentação dos Resultados

A Figura 1 representa o diagrama do processo para a identificação definitiva dos casos de ELA que constituíram o estudo.

Figura 1: Diagrama de Fluxo de identificação dos casos



Como pode ser verificado no diagrama apresentado, a amostra final ficou constituída por 40 doentes, em que 20 (50%) são do género masculino e 20 (50%) pertencem ao sexo feminino.

Dos elementos constituintes da amostra, há o registo do óbito de 22 (55%), tendo este ocorrido entre os 49 a 83 anos, com idade média do óbito aos 69 anos ($m=68,77$; $dp=7,92$). A mediana indica que pelo menos 52% dos doentes faleceram com 68 ou menos anos, e a idade mais frequente de óbito é de 63 anos.

A idade dos doentes aquando do diagnóstico foi de em média de 64 anos ($m=64,03$; $dp=10,14$ (43 a 83 anos); a mediana foi de 64 anos e a moda é de 61 anos. A idade média ao início da doença (primeiros sintomas) foi de 63 anos ($m=62,83$; $dp=9,98$), com mediana e moda de 61 anos.

O intervalo de tempo entre os primeiros sintomas e o diagnóstico foi em média de 1,2 anos. Nos doentes que faleceram o intervalo de tempo entre o diagnóstico e o óbito foi em média de 5 anos ($m=4,74$ anos) (Tabela 1).

Tabela 1 – Avaliação da idade do óbito, diagnóstico e início da doença

	n	Média	Mediana	Moda	dp	Mínimo	Máximo
Idade óbito	22	68,77	68,00	63	7,92	49	83
Idade diagnóstico	40	64,03	64,00	61	10,14	43	83
Idade Início dos sintomas	40	62,83	63,00	61	9,98	42	82

Os sintomas e sinais bulbares representaram o segmento envolvido inicialmente em 22,5% dos casos ($n=9$). Os sintomas mais frequentes foram a disfagia ($n=7$; 77,8%), a disartria ($n=4$; 44,4%) e o reflexo masseterino vivo ($n=3$; 33,3%) (Tabela 2).

Um dos elementos da amostra iniciou a doença pelo segmento axial, sendo a manifestação inicial registada a presença de *Drop Head*.

Os sintomas e sinais dos membros superiores representaram o segmento envolvido inicialmente em 42,5% dos casos ($n=17$) sendo esta a forma de apresentação mais frequente (Tabela 2).

Os membros inferiores encontravam-se inicialmente envolvidos em 40% ($n=16$) dos doentes; neste grupo todos apresentaram sintomas no membro esquerdo e na região distal (100%; $n=16$); estes sinais envolviam o 2º neurónio (94,1%; $n=16$) embora a presença de sintomas no 1º neurónio tenha surgido em 75% dos casos ($n=12$). O membro inferior direito encontrava-se envolvido (2º neurónio) em 31,3% ($n=5$) dos doentes. (Tabela 2).

É ainda de referir que dois doentes iniciaram as manifestações da doença através de Demência Fronto-Temporal (um deles em simultâneo com manifestações nos membros superiores) (Tabela 2).

Tabela 2 – Primeiro Segmento Envolvido

		n	%
Bulbar		9	22,5%
Sintomas	Disartria	4	44,4%
	Disfagia	7	77,8%
	Disfonia	2	22,2%
	Dispneia	1	11,1%
	Pseudobulbar	2	22,2%
	Reflexo masseterino	3	33,3%
"Drop Head"		1	2,5%
Membro Superior		17	42,5%
Sintomas	Esquerdo	8	47,1%
	Proximal	4	23,5%
	Distal	5	29,4%
	1º neurónio	3	17,6%
	2º neurónio	8	47,1%
	Direito	16	94,1%
	Proximal	6	35,3%
	Distal	13	76,5%
	1º neurónio	11	64,7%
	2º neurónio	16	94,1%
Membro Inferior		16	40,0%
Sintomas	Esquerdo	16	100,0%
	Proximal	8	50,0%
	Distal	16	100,0%
	1º neurónio	12	75,0%
	2º neurónio	15	93,8%
	Direito	5	31,3%
	Proximal	1	6,3%
	Distal	5	31,3%
	1º neurónio	3	18,8%
	2º neurónio	5	31,3%
Demência Fronto-temporal		2	5,0%

A média de idade aquando do segundo segmento afectado foi de 62 anos ($m=62,46$; $dp=9,55$), sendo que pelo menos 50% dos casos tinha até 63 anos e a idade mais frequente foi de 61 anos. O intervalo médio de tempo decorrido entre o primeiro e o segundo segmento afectado foi de aproximadamente 4 meses (Tabela 3).

Tabela 3 – Idade aquando do segundo segmento envolvido

Idade 2ª manifestações						
n	Média	Mediana	Moda	dp	Mínimo	Máximo
35	62,46	63,00	61	9,52	43	83

O segundo segmento envolvido com mais frequência foram os membros inferiores (54,3%; n=19), seguindo-se os membros superiores (46,8%; n=17) e, por fim, os sintomas bulbares (28,6%; n=10). É frequente os doentes apresentarem sintomas em vários segmentos simultaneamente envolvidos (Tabela 4).

No segmento bulbar os sintomas mais frequentes foram a disartria e a disfagia (n=6; 60% e n=5; 50%, respectivamente) (Tabela 4).

Nos membros superiores, os sintomas ocorreram na maioria das vezes em ambos os membros (76,5%; n=13 no esquerdo e 82,4%; n=14 respectivamente). O envolvimento a nível proximal ocorreu com frequência (76,5%; n=13) (Tabela 8).

Nos membros inferiores as manifestações ocorrem igualmente quer no membro esquerdo, quer no direito (78,9%; n=15 e 89,5%; n=17 respectivamente), e com sintomas ao nível proximal e distal em ambos os casos (73,7%; n=14 no esquerdo e 89,5%; n=17 e 84,2%; n=16 no direito) (Tabela 4).

Tabela 4 – Segundo segmento envolvido

		n	%
Bulbar		10	28,6%
Sintomas	Disartria	6	60,0%
	Disfagia	5	50,0%
	Disfonia	3	30,0%
	Dispneia	0	,0%
	Pseudobulbar	0	,0%
	Reflexo masseterino	0	,0%
"Drop Head"		0	,0%
Membro Superior		17	48,6%
Sintomas	Esquerdo	13	76,5%
	Proximal	13	76,5%
	Distal	10	58,8%
	1º neurónio	5	29,4%
	2º neurónio	13	76,5%
	Direito	14	82,4%
	Proximal	13	76,5%
	Distal	12	70,6%
	1º neurónio	4	23,5%
	2º neurónio	14	82,4%
Membro Inferior		19	54,3%
Sintomas	Esquerdo	15	78,9%
	Proximal	14	73,7%
	Distal	14	73,7%
	1º neurónio	8	42,1%
	2º neurónio	13	68,4%
	Direito	17	89,5%
	Proximal	17	89,5%
	Distal	16	84,2%
	1º neurónio	10	52,6%
	2º neurónio	16	84,2%
Demência Fronto-temporal		0	,0%

À data de envolvimento de um terceiro segmento corporal a média de idade foi de 61,50 anos (dp=9,67). A mediana indica que mais de metade dos doentes tinha 63 ou menos anos e a idade mais frequente foi de 53 anos (Tabela 5)

Tabela 5 – Idade aquando do terceiro segmento envolvido

n	Média	Mediana	Moda	dp	Mínimo	Máximo
20	61,50	62,50	53	9,665	45	80

Os sintomas bulbares, como o terceiro segmento corporal envolvido, ocorreram em 70% dos casos (n=14), seguindo-se os membros inferiores (25%; n=5) e os membros superiores (20%; n=4) (Tabela 6).

No que respeita o envolvimento dos membros superiores a totalidade de elementos manifestou sintomas no membro direito (100%; n=4) e 75% (n=3) tiveram manifestações no membro esquerdo. Nesta fase a manifestação dos sintomas ocorreu em igual proporção no 1º e no 2º neurónio em ambos os membros (Tabela 6). Nos membros inferiores as manifestações foram ligeiramente mais prevalentes no membro esquerdo (83,3%; n=5 e 80%; n=4 respectivamente), com igual incidência no proximal e distal em ambos os membros (80%; n=4) e maior incidência no 2º neurónio (80%; n=4) (Tabela 6).

Tabela 6 – Terceiro segmento envolvido

		n	%
Bulbar		14	70,0%
Sintoma	Disartria	8	57,1%
	Disfagia	7	50,0%
	Disfonia	5	35,7%
	Dispneia	0	,0%
	Pseudobulbar	0	,0%
	Reflexo masseterino	2	15,4%
"Drop Head"		0	,0%
Membro Superior		4	20,0%
Sintoma	Esquerdo	3	75,0%
	Proximal	3	75,0%
	Distal	2	50,0%
	1º neurónio	2	50,0%
	2º neurónio	2	50,0%
	Direito	4	100,0%
	Proximal	3	75,0%
	Distal	3	75,0%
	1º neurónio	3	75,0%
	2º neurónio	3	75,0%
Membro Inferior		5	25,0%
Sintoma	Esquerdo	5	83,3%
	Proximal	4	80,0%
	Distal	4	80,0%
	1º neurónio	2	40,0%
	2º neurónio	4	80,0%
	Direito	4	80,0%
	Proximal	4	80,0%
	Distal	4	80,0%
	1º neurónio	3	60,0%
	2º neurónio	4	80,0%
Demência Fronto-temporal		1	5,0%

Assim, é possível determinar a sequência mais frequente de envolvimento dos três segmentos corporais, como se mostra na Tabela 7, e que determina o perfil de evolução da doença.

Tabela 7 – Ordem pela qual os segmentos são envolvidos

Membros Superiores	→	Membros Inferiores	→	Bulbar	(ordem dos 41,5%)
Membros Inferiores	→	Membros Superiores	→	Bulbar	(ordem dos 33,5%)
Bulbar	→	Membros Inferiores	→	Membros Superiores	(ordem dos 25%)

Um dos objectivos do trabalho era verificar se existia diferença significativa, ao nível do tempo decorrido, entre o primeiro e o segundo segmento afectado mediante o tipo de sintomas iniciais apresentados pelo doente.

Na tabela 8 é possível verificar que nos sintomas iniciais bulbares a média de tempo decorrido entre os primeiros e os sintomas do segundo segmento envolvido é de aproximadamente 16 meses ($m=16,17$; $dp=27,45$), sendo as médias do membro superior e inferior ligeiramente mais baixas ($m=14,07$; $dp=12,00$ e $m=12,62$; $dp=7,98$). No entanto, a diferença de médias não é considerada significativa ($X^2=2,198$; $p=0,333$), o que permite concluir que a média de tempo decorrido entre as manifestações iniciais e as segundas manifestações de sintomas de envolvimento do segundo segmento da doença não difere mediante o tipo de segmento inicial.

No tempo entre os segundos e os terceiros sintomas de envolvimento de segmentos corporais já se verificam resultados significativos e pode-se assumir a diferença estatística ($X^2=4,152$; $p=0,013$). De facto, observa-se que quando os segundos sintomas são de carácter bulbar a média de tempo até concluir o 3º segmento é de cerca de 4 meses ($m=3,67$; $dp=3,79$), enquanto nos membros superiores a média é de 17,67 ($dp=14,16$) e nos membros inferiores de 9,75 ($dp=5,06$). A diferença de médias é significativa, o que permite afirmar que a evolução dos sintomas ocorre mais rapidamente do segundo momento para o terceiro nos sintomas bulbares e é mais demorado quando os sintomas se revelam nos membros superiores.

Tabela 8 – Tempo médio decorrido entre segmentos envolvidos

	Segmento	n	Média	dp	Kruskal-Wallis	
					X ²	p
Tempo progressão 1ª manifestação - 2ª manifestação (meses)	Bulbar	6	16,17	27,45	2,198	,333
	Membro Superior	15	14,07	12,00		
	Membro Inferior	13	12,62	7,98		
Tempo progressão 2ª manifestação - 3ª manifestação (meses)	Bulbar	3	3,67	3,79	4,152	,013
	Membro Superior	9	17,67	14,16		
	Membro Inferior	8	9,75	5,06		

A média do tempo decorrido entre a primeira manifestação da doença e a prescrição de riluzol foi de 1,47 anos (dp=0,88), (0 a 4 anos). A média de tempo entre o diagnóstico e a prescrição de riluzol é mais reduzido. Na tabela 9 verifica-se que o tempo oscila entre 0 e 1 ano, e em média demora cerca de três meses (m=0,25; dp=0,44).

O tempo de intervalo entre as primeiras manifestações e a colocação do PEG varia entre 0 e 3 anos, com uma média de 1,85 (dp=1,07). No geral a maioria dos doentes apresenta o intervalo de 2 anos ou menos desde os sintomas à colocação do PEG, e o tempo de espera mais frequente é de cerca de um ano.

Quanto ao tempo entre as primeiras manifestações e o início de VNI pode variar entre 0 e 7 anos, sendo a média superior a 2 anos (m=2,39; dp=2,03). A mediana também indica que mais de metade dos doentes aguarda em média até dois anos pelo início do VNI, e é mais frequente o intervalo de 1 ano. (Tabela 9)

Tabela 9 – Tempos médios decorridos até prescrição de Riluzol, colocação de PEG e recurso a VNI

	n	Média	Mediana	Moda	dp	Mínimo	Máximo
Tempo entre as primeiras manifestações e a 1ª prescrição de Riluzole	32	1,47	1,00	1	,88	0	4
Tempo entre o diagnóstico e a 1ª prescrição de Riluzole	32	,25	,00	0	,44	0	1
Tempo entre as primeiras manifestações e a colocação de PEG	13	1,85	2,00	1	1,07	0	3
Tempo entre as primeiras manifestações e o início de VNI	18	2,39	2,00	1	2,03	0	7

Ao comparar o tempo decorrido entre as primeiras manifestações com a prescrição de Riluzol (em anos), constata-se que os doentes que manifestaram inicialmente sintomas bulbares demoraram em média 1,33 anos até à prescrição da medicação (dp=1,37, sendo as médias para as manifestações iniciais nos membros superiores e inferiores muito aproximada (m=1,46; dp=0,65 e m=1,45; dp=0,82). A diferença não é estatisticamente significativa ($X^2=0,992$; p=0,609), o que permite concluir que a média de tempo desde as primeiras manifestações até à prescrição de Riluzol não difere pelo segmento inicial.

Por outro lado, no que respeita ao tempo decorrido entre as primeiras manifestações e a colocação de PEG as diferenças são significativas ($X^2=7,269$; p=0,026), e os valores indicam que o tempo decorrido é maior quando os sintomas iniciais ocorrem nos membros inferiores (m=2,80; dp=0,45) e a média de tempo é mais reduzida quando os sintomas iniciais são bulbares (m=1,00; dp=0,71).

Do mesmo modo, também na média de tempo decorrido entre as primeiras manifestações e o início de VNI as diferenças são significantes ($X^2=6,392$; p=0,041), e pode-se observar que a média de tempo é maior por parte do segmento dos membros superiores (m=3,38; dp=2,45) e mais reduzida quando os sintomas iniciais são bulbares (demora em média menos de um ano até ao início de VNI: m=0,50; dp=0,58) (Tabela 10).

Tabela 10 – Tempo médio decorrido entre início da doença e prescrição de Riluzol, colocação de PEG e utilização de VNI, por segmento inicial

	Segmento	n	Média	dp	Kruskal-Wallis	
					X ²	p
Tempo entre as primeiras manifestações e a 1 ^a prescrição de Riluzole	Bulbar	6	1,33	1,37	,992	,609
	Membro Superior	14	1,43	,65		
	Membro Inferior	11	1,45	,82		
Tempo entre as primeiras manifestações e a colocação de PEG	Bulbar	5	1,00	,71	7,269	,026
	Membro Superior	3	1,67	1,15		
	Membro Inferior	5	2,80	,45		
Tempo entre as primeiras manifestações e o início de VNI	Bulbar	4	,50	,58	6,392	,041
	Membro Superior	8	3,38	2,45		
	Membro Inferior	6	2,33	1,03		

A maioria dos doentes não necessitou de medicação para as dores (69,4%; n=25), e apenas a 15,4% (n=6) foi prescrita medicação para câimbras (Tabela 11). O valor de 8,3% (n=3) apresentou traumatismos prévios, e o equivalente a 25% (n=10) realizou cirurgias.

Tabela 11 – Necessidade de medicação para dor e câimbras

		n	%
Necessidade de medicação para a dor	Não	25	69,4%
	Sim	11	30,6%
Necessidade de medicação para câimbras	Não	33	84,6%
	Sim	6	15,4%

Foi comparada a necessidade de medicação para a dor e para as câimbras, por segmento inicial.

Observa-se uma diferença percentual significativa, e esta acontece na necessidade de medicação para as dores ($X^2=7,913$; $p=0,019$); esta necessidade ocorre quando os sintomas iniciais são nos membros inferiores (60%; n=6 dos casos necessitaram de medicação), e o grupo onde a necessidade de medicação foi mais reduzida é nos sintomas bulbares (0%) (Tabela 12).

Tabela 12 – Necessidade de medicação para dor e câimbras por segmento inicialmente envolvido

	Segmento						Qui-Quadrado	
	Bulbar		Membro Superior		Membro Inferior		X ²	p
	n	%	n	%	n	%		
Necessidade de medicação para a dor	0	0%	5	31,3%	6	60,0%	7,913	,019
Necessidade de medicação para câimbras	1	10,0%	2	12,5%	3	25,0%	1,148	,563

Em 27,5 % dos casos (n=11) os doentes foram perdidos para seguimento, estando registada a data da sua última consulta no CHP-HSA. A maioria destes doentes foram perdidos do seguimento entre 2011 e 2012 (54,6%; n=6). (Tabela 13)

Tabela 13 – Doentes perdidos de seguimento (distribuição da data da última avaliação)

		n	%	% válida
Última consulta	2007	1	2,5	9,1
	2008	2	5,0	18,2
	2009	2	5,0	18,2
	2011	3	7,5	27,3
	2012	3	7,5	27,3
	Total	11	27,5	100,0
Missing	System	29	72,5	
Total		40	100,0	

De entre os doentes que não foram perdidos de seguimento, 69% (n=20) faleceram e 31% (n=9) continuam a ser seguidos no CHP-HSA. De entre os que foram perdidos para seguimento (n=11) há o registo do óbito em 2, desconhecendo-se o que aconteceu com os restantes 9 doentes (Tabela 14).

Tabela 14 – Ocorrência de óbito nos doentes perdidos de seguimento

			Registo de consulta		Total
			Sim	Não	
Óbito	Sim	n	2	20	22
		%	18,2%	69,0%	55,0%
	Não	n	9	9	18
		%	81,8%	31,0%	45,0%
Total		n	11	29	40
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Pretendeu-se determinar se o tempo médio de sobrevida oscilava mediante o segmento afectado inicialmente. Verificou-se que existe uma diferença estatisticamente significativa ($X^2= 5,204$; $p=0,047$) no tempo de sobrevida entre os vários segmentos iniciais, sendo que os doentes que inicialmente apresentam sintomas bulbares têm um tempo de sobrevida menor. Conclui-se que o segmento inicialmente afectado influencia o tempo de sobrevida (Tabela 15).

Tabela 15– Tempo médio de sobrevida por segmento inicialmente envolvido

Tempo sobrevida (meses)					
Segmento	n	média	dp	<i>Kruskal-Wallis</i>	
				<i>X</i> ²	<i>p</i>
Bulbar	6	5,50	5,99		
Membro Superior	9	18,11	12,69	5,204	,047
Membro Inferior	6	16,17	11,94		

Verificou-se que não existiam diferenças estatisticamente significativas no tempo de sobrevida no grupo de doentes que inicialmente um ou dois segmentos corporais envolvidos (Tabela 16).

Tabela16 – Tempo médio de sobrevida em doentes com apenas um segmento envolvido inicialmente e com dois segmentos envolvido

Tempo sobrevida (meses)					
Número segmentos iniciais	n	Média	dp	<i>Mann-Whitney</i>	
				<i>Z</i>	<i>p</i>
1 segmento	18	12,83	11,83	-,597	,550
2 segmentos	4	16,25	12,82		

Os doentes que usufruíram de VNI tiveram um tempo de sobrevida superior aos que não utilizaram VNI ($X^2 = 5,963$; $p = 0,042$) (Tabela 17).

Tabela 17 – Tempo médio de sobrevida em doentes que usufruíram ou não de VNI

Tempo sobrevida (meses)					
Início de VNI	n	Média	dp	<i>Kruskal-Wallis</i>	
				<i>X</i> ²	<i>p</i>
Não	7	5,43	5,62		
Sim	9	19,33	13,56	5,963	,042
Sem informação	1	3,00	,		

Discussão

Este estudo foi realizado no Hospital de Santo António, Centro Hospitalar do Porto. A área das neurociências sempre foi de interesse particular no Hospital, o que levou ao desenvolvimento de estruturas para o estudo das doenças neurológicas, e aqui em particular das doenças neuromusculares, sendo muito importante a investigação neurofisiológica. É assim possível obter um grupo elevado de doentes, objecto de estudo, com o diagnóstico de ELA, a qual tem na população uma baixa incidência e prevalência. Os exames realizados no laboratório de electromiografia permitem a identificação inicial dos doentes, uma vez que a EMG é central no diagnóstico desta entidade e a consulta de Neurologia permite o seguimento dos doentes, evidenciando o seu perfil de evolução clínica.

Apesar da estrutura e dos meios de assistência clínica disponíveis a amostra do estudo não é suficientemente ampla. Além disto, o facto de 27,5% dos doentes terem sido perdidos para seguimento influencia negativamente o rigor da avaliação do perfil de evolução, dado não ser conhecido o percurso completo de todos os doentes.

Os dados foram colhidos através da consulta de processos clínicos electrónicos e em papel, de forma retrospectiva, estando portanto sujeitos ao viés de registo, isto é, a informação nem sempre é registada e, quando o é, esse registo não é feito sempre da mesma forma.

O conjunto de doentes do estudo realizado, reflecte, de maneira geral, o descrito na literatura no que diz respeito a razão homem:mulher, idade média de início dos sintomas, idade média no diagnóstico e tempo médio de sobrevida.

Foi possível agrupar os doentes de acordo com os segmentos corporais inicialmente afectados:

- Manifestações bulbares
- Manifestações no Membro Superior
- Manifestações no Membro Inferior
- Manifestações axiais
- Demência Fronto-Temporal
- Concomitância de segmentos

Verificou-se que os doentes pertencentes aos grupos em que a doença se manifesta inicialmente por sintomas axiais (n=1; 2,5%) e demência fronto-temporal

(n=2; 5%) correspondem a uma pequena parte dos casos, o que vai de encontro aos resultados encontrados em séries anteriormente publicadas como a de Ringholz et al de 2005 e a de Chieko Fujimura-Kiyono de 2011.^{2, 4, 57}

A proporção de doentes que iniciou a doença pelos segmentos bulbar vs membros é semelhante à distribuição de 20% vs 80% descrita na literatura.^{1, 13, 58}

Também como observado nas outras séries, o grupo de doentes cujos sintomas bulbares são os iniciais, tem o pior prognóstico.

Um dos aspectos importantes do estudo é a determinação da forma de progressão da doença no que diz respeito à sequência temporal dos segmentos corporais envolvido. O tempo de evolução entre o primeiro e o segundo segmento atingido é curto (4 meses) e não é influenciado pelo segmento inicialmente envolvido, contudo, isto já não se verifica na transição entre o segundo e o terceiro segmento. Foi possível verificar que nos doentes cujo segundo segmento afectado foi o bulbar, o tempo médio de progressão para o segmento afectado seguinte foi significativamente menor. Assim, o surgimento de sintomas bulbares resulta num aumento da velocidade de progressão da doença.

Na análise das características dos doentes aquando do terceiro segmento atingido, verificamos que a idade média da amostra é menor comparativamente à encontrada nos segmentos anteriores. Este facto poderá ser atribuído à morte precoce dos doentes com início da doença pelo segmento bulbar, sendo que estes doentes não vivem o tempo suficiente para desenvolverem sintomas em todos os segmentos, deixando assim de contribuir para a média das idades. Ainda relativamente ao terceiro segmento atingido, verificamos que a região bulbar é a envolvida com maior frequência, reflectindo a progressão mais comum da doença (em 75% dos casos o último segmento atingido é o bulbar).

Está descrita na literatura uma progressão característica da doença segundo o princípio da “contaminação célula a célula”, resultando em que a progressão ocorra, progressivamente, para os segmentos adjacentes.⁵⁹

A sequência encontrada com maior frequência na amostra em estudo foi a evolução dos membros superiores para os inferiores e posteriormente o segmento bulbar, seguida da sequência membros inferiores para os membros superiores e depois sintomas bulbares. Contudo, em 25% dos casos, verificamos que a evolução ocorreu do segmento bulbar para os membros inferiores e depois para os membros

superiores; ora este padrão de evolução é atípico, podendo a percentagem elevada de casos que obedeceram a esta sequência ser explicada pelo 1) carácter retrospectivo do estudo, não tendo sido registado de forma sistemática (e obedecendo a um protocolo) o exame neurológico, assim como a não existência de estudos electromiográficos de forma regular espaçados no tempo; ou 2) o predomínio do componente espástico habitualmente encontrado nos doentes com início da doença no segmento bulbar que pode mascarar a percepção da evolução real dos sintomas. Verifica-se, no entanto, que apesar de menos comum, várias séries, nomeadamente Fujimura- Kiyono et al, Gargiulo-Monachelli et al e Körner et al obtiveram também resultados que indicavam que uma parte dos doentes evoluíam da sintomatologia num determinado segmento para outros não adjacentes.¹³⁻¹⁵

Apesar de todos os doentes apresentarem pelo menos algum sinal ou sintoma relacionado com lesão do primeiro neurónio, é clara a predominância de manifestações relacionadas com o segundo neurónio. Esta situação dever-se-á, provavelmente, ao facto de as manifestações do segundo neurónio serem tendencialmente mais exuberantes e, poderem, em muitos casos mascarar os achados relacionados com o primeiro neurónio; note-se o caso, por exemplo, dos reflexos osteo-tendinosos vivos que serão dificilmente detectáveis num membro gravemente atrofiado.

Quando avaliado o tempo decorrido entre o início da doença e a colocação de PEG, verifica-se que o intervalo foi significativamente menor nos doentes com início pelo segmento bulbar. Nos doentes com ELA, deve ser utilizada uma abordagem multidisciplinar para que seja prestado um cuidado metabólico e nutricional adequado, com recurso à modificação da textura dos alimentos que permita diminuir o impacto da disfagia. Contudo, com a progressão dos sintomas, eventualmente, torna-se necessário recorrer a nutrição entérica, sendo a PEG o tratamento de eleição.⁴⁶ O envolvimento bulbar é responsável por alguns dos piores sintomas da ELA, sendo que o desenvolvimento de disfagia transforma a ingestão alimentar numa luta pela sobrevivência ao invés de um acto prazeroso.⁵² Assim, a necessidade de recorrer à colocação de PEG ocorreu mais precocemente neste grupo.

Também em relação ao intervalo médio entre o início da doença e o início da VNI, este é significativamente inferior nos doentes com envolvimento bulbar, *ad*

initio, facto concordante com um envolvimento respiratório mais precoce nos doentes com sintomas bulbares. A disfunção bulbar leva a um défice nutricional que, por sua vez, aumenta a fadiga dos músculos respiratórios, contribuindo assim para a necessidade de VNI.¹⁶

Ainda relativamente à VNI, verificou-se que o tempo médio de sobrevida é significativamente superior nos indivíduos que beneficiaram deste tratamento. A falência respiratória é a causa mais comum de morte nos doentes com ELA.¹⁷⁻¹⁸ O tratamento dos doentes com ELA com recurso a VNI melhora o tempo de sobrevivência bem como a qualidade de vida, facto que pode ser atribuído ao abrandamento da taxa de declínio da função pulmonar.¹⁹

Os doentes com início bulbar da doença necessitaram menos de medicação para a dor. A dor nos doentes com ELA ocorre por diversos motivos: a atrofia muscular e fraqueza resultam em desequilíbrio postural; a perda de massa muscular pode levar a rigidez articular, incapacidade de posicionamento no leito, bem como a ocorrência de câimbras e espasticidade.^{47, 53} Dado que, nos doentes com início no segmento bulbar, os sintomas nos membros estão ausentes ou são menos exuberantes, compreende-se que sejam o grupo que necessita, com menor frequência, de prescrição de fármacos para tratamento da dor.

Quando comparados os tempos médios de sobrevida entre cada um dos grupos (início no segmento bulbar, início no membro superior, início no membro inferior), verifica-se que ele é significativamente menor no grupo de indivíduos que têm início da doença com sintomas bulbares. Isto reflecte a progressão mais severa da doença que tem vindo a ser descrita para estes doentes.

Contrariamente ao descrito em estudos semelhantes, o grupo constituído pelos indivíduos que iniciaram a doença com sintomas concomitantes em mais do que um segmento, não apresenta uma sobrevida significativamente inferior aos que iniciaram apenas por um segmento. Verificamos, contudo, que a sobrevida é menor do que nos doentes que iniciam a doença exclusivamente nos membros superiores ou nos membros inferiores. No que diz respeito à comparação com o grupo que inicia a doença pelo segmento bulbar, apresentam sobrevida maior. Este facto poderá tratar-se de uma particularidade da nossa amostra ou dever-se à perda de doentes para o seguimento com , eventualmente, enviesamento deste resultado.

Implicações clínicas do estudo:

O estudo realizado mostrou a gravidade da ELA e também que, na sua maioria, as características dos doentes são semelhantes aos descritos em séries publicadas. É importante a organização de uma equipa multidisciplinar para a observação e orientação de doentes com ELA, de modo a otimizar a gestão da sintomatologia que estes apresentam. A grande maioria do cuidado a prestar passa pelo tratamento sintomático e mais tarde paliativo, sendo também aqui importante a criação de uma articulação precoce com os profissionais habilitados para a prestação destes cuidados. É importante a criação de um formulário no qual de forma sistemática seja registado a evolução clínica da doença e assim antecipar as necessidades de tratamento nas diferentes fases de evolução.

Implicações para a investigação:

No sentido de ultrapassar algumas das limitações encontradas neste estudo é importante o contacto actual com todos os doentes (ou familiares/cuidadores) no sentido de se reduzir ao mínimo possível os doentes perdidos para seguimento. Idealmente deveria ser efectuada uma investigação prospectiva, eventualmente multicêntrica de modo a obter um coorte de doentes de dimensão adequada. Estes deveriam ser observados de forma regular ao longo dos anos, segundo um protocolo pré-definido que incluía a investigação neurofisiológica. Esta abordagem trará um melhor conhecimento da doença, que permitirá de forma mais adequada 1) organizar os cuidados de saúde, 2) gerar hipóteses de investigação e 3) planear ensaios clínicos.

Bibliografia

1. Ashley J Pratt; Amyotrophic lateral sclerosis: update and new developments; Degener Neurol Neuromuscul Dis; 2012(2): 1–14.
2. Mitsumoto H et al; Amyotrophic lateral sclerosis. In: Contemporary Neurology Series, 49, F.A. Davis Company, 1998
3. Lewis P. Rowland et al; Amyotrophic Lateral Sclerosis; N Engl J Med, 2001; Vol. 344; No. 22
4. Kevin Talbot; Motor Neuron Disease; Neurology in Practice; 2009; 9:303-309
5. David R. Borchelt; Amyotrophic Lateral Sclerosis — Are Microglia Killing Motor Neurons?; N Engl J Med; 2006; 355;15.
6. Alfred L. Goldberg; On Prions, Proteasomes, and Mad Cows; N Engl J Med; 2007; 357;11
7. Sica RE; Is amyotrophic lateral sclerosis a primary astrocytic disease?; Med Hypotheses; 2012
8. Rowland LP; How amyotrophic lateral sclerosis got its name: the clinical-pathologic genius of Jean-Martin Charcot; Arch Neurol; 2001; 58:512
9. Worms PM; The epidemiology of motor neuron diseases: a review of recent studies; J Neurol Sci ;2001; 191:3.
10. Eisen A et al; Duration of amyotrophic lateral sclerosis is age dependent. Muscle Nerve; 1993; 16:27
11. Jablecki CK, Berry C, Leach J. Survival prediction in amyotrophic lateral sclerosis. Muscle Nerve; 1989; 12:833
12. Strong MJ, Hudson AJ, Alvord WG. Familial amyotrophic lateral sclerosis, 1850-1989: a statistical analysis of the world literature; Can J Neurol Sci; 1991; 18:45
13. Chieko Fujimura-Kiyono et al; Onset and spreading patterns of lower motor neuron involvements predict survival in sporadic amyotrophic lateral sclerosis; J Neurol Neurosurg Psychiatry; 2011; 82: 1244-1249.
14. Gargiulo-Monachelli GM et al. Regional spread pattern predicts survival in patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis. Eur J Neurol; 2012; 19:834e41
15. Kořner S et al. Onset and spreading patterns of upper and lower motor neuron symptoms in amyotrophic lateral sclerosis. Muscle Nerve; 2011; 43:636e42.
16. Hardiman O; Management of respiratory symptoms in ALS; J Neurol; 2011 Mar;258(3):359-65

17. Kurian KM et al; Cause of death and clinical grading criteria in a cohort of amyotrophic lateral sclerosis cases undergoing autopsy from the Scottish Motor Neurone Disease Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 2009; 80:84–87
18. Corcia P et al. Causes of death in a post-mortem series of ALS patients. *Amyotroph Lateral Scler*; 2008; 9:59–62
19. Kirsten L. Gruis et al; Respiratory therapies for amyotrophic lateral sclerosis: a primer, Wiley Online Library; 2011; DOI 10.1002/mus.23282
20. T. Siddique et al; Familial amyotrophic lateral sclerosis, a historical perspective; *Acta Myologica*; 2011; XXX: p. 117-120
21. Martin R. Turner et al; Young-onset amyotrophic lateral sclerosis: historical and other observations; *Brain*; 2012; 135; 2883–2891
22. Brooks BR and World Federation of Neurology Sub-Committee on Motor Neuron Diseases. El Escorial WFN criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis; *J Neurol Sci*; 1994;1 24 (Suppl 1):96-107
23. Mamede de Carvalho et al; Awaji diagnostic algorithm increases sensitivity of El Escorial criteria for ALS diagnosis, *Amyotrophic Lateral Sclerosis*; 2009; 10: 53-57
24. Maarten Schrooten et al; Benefit of the Awaji Diagnostic Algorithm for Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Prospective Study, *Ann Neurol* 2011; 70:79–83
25. Menon P et al; Split-hand index for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis; *Clin Neurophysiol*, 2012
26. Martin R Turner et al; Neuroimaging in amyotrophic lateral sclerosis, *Biomarkers Med*; 2012; 6(3), 319–337
27. M Gourie-Devi, Early or late appearance of “dropped head syndrome” in amyotrophic lateral sclerosis, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 2003; 74:683–686
28. Luo C et al; Patterns of Spontaneous Brain Activity in Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Resting-State fMRI Study; *PLoS ONE*; 2012; 7(9): e45470
29. McCluskey LF et al; Amyotrophic lateral sclerosis-plus syndrome with TAR DNA-binding protein-43 pathology. *Arch Neurol*; 2009; 66:121
30. Travis Dunckley et al; Whole-Genome Analysis of Sporadic Amyotrophic Lateral Sclerosis, *N Engl J Med*; 2007; 357:775-88
31. Mahlon Collins et al; The RNA-binding motif 45 (RBM45) protein accumulates in inclusion bodies in amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and frontotemporal lobar degeneration with TDP-43 inclusions (FTLD-TDP)

- patients, *Acta Neuropathol*; 2012.
32. Nagayama S et al; Novel FUS mutation in patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis and corticobasal degeneration; *J Clin Neurosci*; 2012
 33. Scofield M et al; Nucleus Accumbens 1, a Pox virus and Zinc finger/Bric-a-brac Tramtrack Broad protein binds to TAR DNA- binding protein 43 and has a potential role in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Neuroscience*; 2012
 34. Joanna Tarasiuk et al; CSF markers in amyotrophic lateral sclerosis, *J Neural Transm*; 2012; 119:747–757
 35. Magdalini Polymenidou et al; Misregulated RNA processing in amyotrophic lateral sclerosis; *Brainresearch*; 2012; 1462, 3–15
 36. Sheng Chen et al; Autophagy Dysregulation in Amyotrophic Lateral Sclerosis, *Brain Pathology*; 2011; 22: 110–116
 37. Fabio Coppedè; An Overview of DNA Repair in Amyotrophic Lateral Sclerosis, *TheScientificWorldJOURNAL*; 2011; 11, 1679–1691
 38. G. Bensimon; A controlled trial of Riluzole in Amyotrophic Lateral Sclerosis, *N Engl J Med*, 1994, Vol 330. No. 9 pp 585-591
 39. Omar Sierra Bello et al; In silico docking reveals possible Riluzole binding sites on Nav1.6 sodium channel: Implications for amyotrophic lateral sclerosis therapy, *Journal of Theoretical Biology*; 2012; 315 (2012) 53–63
 40. Tesla et al; Neuroprotective efficacy of aminopropyl carbazoles in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis, *PNAS Early Edition*, 2012
 41. Robert H. Brown et al; Amyotrophic Lateral Sclerosis — A New Role for Old Drugs, *N Engl J Med*; 2005; 352;13
 42. Rachna S. Pandya et al; Neuroprotection for Amyotrophic Lateral Sclerosis: Role of Stem Cells, Growth Factors, and Gene Therapy, *Central Nervous System Agents in Medicinal Chemistry*, 2012, 12, 15-27
 43. Deirdre M. O'Connor et al; Cellular and molecular approaches to motor neuron therapy in amyotrophic lateral sclerosis and spinal muscular atrophy, *Neuroscience Letters*; 2012; 527, 78–84
 44. Judit Füvesi et al; The role of kynurenines in the pathomechanism of amyotrophic lateral sclerosis and multiple sclerosis: therapeutic implications; *J Neural Transm*; 2012; 119:225–234
 45. Lee J. Martin et al; Inhibitory Synaptic Regulation of Motoneurons: A New Target of Disease Mechanisms in Amyotrophic Lateral Sclerosis; *Mol Neurobiol*; 2012; 45(1): 30–42
 46. Maurizio Muscaritoli et al; Nutritional and metabolic support in patients with amyotrophic lateral sclerosis; *Nutrition*; 2012; 28: 959–966

47. Leslie J. Blackhall, MD, MTS; Amyotrophic Lateral Sclerosis and palliative care: where we are, and the road ahead; *Muscle&nerve*; 2012
48. J. P. Lopes de Almeida et al; Exercise and amyotrophic lateral sclerosis, *Neurol Sci*; 2012; 33:9–15
49. Lewis P. Rowland; Ameliorating Amyotrophic Lateral Sclerosis, *N Engl J Med*; 2010; 362;10
50. EFNS Task Force on Diagnosis and Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis; Andersen PM, Abrahams S, et al. EFNS guidelines on the clinical management of amyotrophic lateral sclerosis (MALS)--revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*; 2012; 19:360
51. Spataro R, et al; Tracheostomy mechanical ventilation in patients with amyotrophic lateral sclerosis: Clinical features and survival analysis; *J Neurol Sci*; 2012
52. Hillel AD, Miller R; Bulbar amyotrophic lateral sclerosis: patterns of progression and clinical management; *Head Neck*; 1989 Jan-Feb;11(1):51-9
53. Borasio GD, Voltz R, Miller RG. Palliative care in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurol Clin* 2001; 19:829
54. Jan H. Veldink et al; Euthanasia and Physician-assisted suicide among patients with amyotrophic lateral sclerosis in the Netherlands; *N Engl J Med*; 2002; Vol. 346, No. 21
55. Daube JR, Rubin DI. Needle electromyography. *Muscle Nerve*; 2009; 39:244
56. Daube JR. Electrodiagnostic studies in amyotrophic lateral sclerosis and other motor neuron disorders; *Muscle Nerve*; 2000; 23:1488
57. Ringholz GM, Appel SH, Bradshaw M, et al. Prevalence and patterns of cognitive impairment in sporadic ALS. *Neurology* 2005; 65:586
58. Kiernan MC, Vucic S, Cheah BC, et al. Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet*. 2011; 377(9769): 942–955. [PubMed: 21296405]
59. Tadashi Kanouchi et al, 2012, Can regional spreading of amyotrophic lateral sclerosis motor symptoms be explained by prion-like propagation?, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83:739e745.

Anexos

Tabela 1: Sinais e sintomas dos membros relacionados com ELA

Sinais do 1º neurónio	Sinais do 2º neurónio
Espasticidade	Fraqueza: <ul style="list-style-type: none"> - fraqueza intrínseca da mão - pé pendente - fraqueza proximal do braço/perna - dificuldade na marcha em pontas e calcanhares - dificuldade em levantar da cadeira - dificuldade no agachamento
Movimentos alternados lentificados	Alteração da marcha: <ul style="list-style-type: none"> - marcha steppage - marcha miopática
Espasmos flexores espontâneos	Diminuição de reflexos
	Atrofia muscular e fasciculações
Sintomas do 1º neurónio	Sintomas do 2º neurónio
Rigidez, lentificação ou descoordenação dos movimentos <ul style="list-style-type: none"> - Mão/ Braço: dificuldade nas actividades diárias, dificuldade em manipular pequenos objectos e a escrever - Pé/Perna: alteração da marcha com rigidez, dificuldade na rotação, pernas “pesadas”, queda 	Fraqueza e atrofia: <ul style="list-style-type: none"> - Mão/Braço: dificuldade nas actividades diárias, dificuldade em manipular pequenos objectos e a escrever - Pé/Perna: dificuldade em levantar a partir de escadas/chão, dificuldade em subir escadas, pé pendente, tropeço, quedas
Clónus espontâneo	Fasciculações
Reflexos aumentados <ul style="list-style-type: none"> - reflexos preservados em músculos fracos e atroficos - propagação distal dos reflexos do braço - Sinal de Hoffman - Abdução cruzada - Flexão tripla 	Cãimbras
Alteração da marcha <ul style="list-style-type: none"> - espástica 	

Adaptado de Lauren B Elman et al

Tabela 2: Sinais e sintomas bulbares relacionados com ELA

Sinais do 1º neurónio	Sinais do 2º neurónio
Reflexo masseterino vivo	Masséter e/ou pterigóide fracos Dificuldade em manter a boca fechada
Espasticidade da mandíbula	
Disparecias faciais (podem ser assimétricas)	Disparecia facial
Reflexos faciais aumentados	Fraca elevação do palato
Sinal palmomentoniano	Fraqueza da língua
Fraca elevação do palato	Atrofia muscular e fasciculações
Lentificação dos movimentos da língua	
Sintomas do 1º neurónio	Sintomas do 2º neurónio
Rigidez da mandíbula com dificuldade em abrir a boca	Fecho incompleto do olho
Clónus mandibular espontâneo	Dificuldade em abrir e fechar a boca
Disfagia: - fraca coordenação da língua na fase oral - fraca coordenação dos músculos faríngeos na fase faríngea	Dificuldade em manter os lábios selados (contribui para sialorreia)
Disartria: - espástica com discurso lento e tenso	Disfagia: - fraqueza da língua na fase oral - fraqueza dos músculos faríngeos na fase faríngea - tosse e engasgamento (habitualmente primeiro com líquidos e depois sólidos)
Laringospasmo	Disartria
Pseudobulbar	Rouquidão
Sialorreia e dificuldade em gerir as secreções faríngeas	

Adaptado de Lauren B Elman et al

Tabela 3: Sinais e sintomas axiais relacionados com ELA

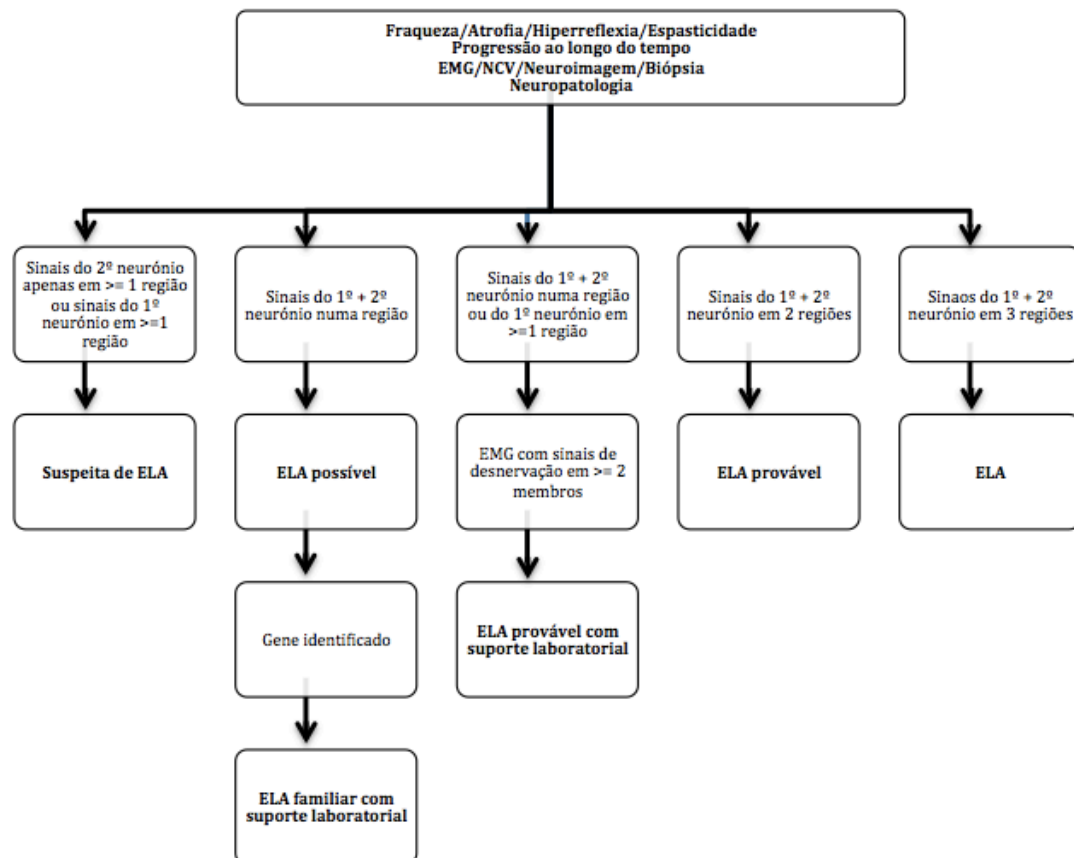
Sinais do 1º neurónio	Sinais do 2º neurónio
Ausência de reflexos abdominais	Fraqueza na extensão cervical
	Fraqueza na extensão do tronco
	Protuberância abdominal
	Hiperlordose lombar
Sinais do 1º neurónio	Sinais do 2º neurónio
Rigidez	Extensores do pescoço: - dificuldade em levantar a cabeça - quando severo: head drop
	Extensores do tronco: - Dificuldade em manter uma postura erecta
	Extensores Lombares: - hiperlordose lombar
	Músculos da parede abdominal: - protuberância abdominal
	Cãimbras

Tabela 4: Sinais e sintomas respiratórios relacionados com ELA

Sinais do 2º neurónio	Sintomas do 2º neurónio
Taquipneia	Dispneia e/ou ortopneia
Vocais e discurso: - diminuição do volume - frases encurtadas - pausas frequentes para respirar	Hipofonia
Utilização de músculos acessórios	Tosse fraca
Respiração paradoxal	Alterações da respiração durante o sono: - acordar frequente durante a noite - hiperssonolência diurna
	Cefaleia matinal
	Confusão mental
	Alucinações

Adaptado de Lauren B Elman et al

Figura 1: Critérios revistos de El Escorial



Adaptado de Lauren B Elman et al

Tabela 5 – Base de Dados utilizada para o registo de informação de cada doente seleccionado

Parâmetro	Registo
Data de Nascimento	
Sexo	
Data do óbito	
Data do diagnóstico	
Data do início dos sintomas	
Bulbar (sim/não)	
Disartria (sim/não)	
Disfagia (sim/não)	
Disfonia (sim/não)	
Dispneia (sim/não)	
Pseudobulbar (sim/não)	
Reflexo masseterino vivo (sim/não)	
Membro superior (sim/não)	
Esquerdo (sim/não)	
Proximal (sim/não)	
Distal (sim/não)	
1º neurónio (sim/não)	
2º neurónio (sim/não)	
Direito (sim/não)	
Proximal (sim/não)	
Distal (sim/não)	
1º neurónio (sim/não)	
2º neurónio (sim/não)	
Membro superior (sim/não)	
Esquerdo (sim/não)	
Membro inferior (sim/não)	
Esquerdo (sim/não)	
Proximal (sim/não)	
Distal (sim/não)	
1º neurónio (sim/não)	
2º neurónio (sim/não)	
Direito (sim/não)	
Proximal (sim/não)	
Distal (sim/não)	
1º neurónio (sim/não)	
2º neurónio (sim/não)	
Demência Fronto-temporal (sim/não)	
“Drop-head” (sim/não)	
Data do segundo segmento afectado	
Bulbar (sim/não)	
Disartria (sim/não)	
Disfagia (sim/não)	
Disfonia (sim/não)	
Dispneia (sim/não)	
Pseudobulbar (sim/não)	
Reflexo masseterino vivo (sim/não)	
Membro superior (sim/não)	
Esquerdo (sim/não)	
Proximal (sim/não)	
Distal (sim/não)	
1º neurónio (sim/não)	
2º neurónio (sim/não)	
Direito (sim/não)	
Proximal (sim/não)	
Distal (sim/não)	
1º neurónio (sim/não)	
2º neurónio (sim/não)	
Membro superior (sim/não)	

Esquerdo (sim/não)	
Membro inferior (sim/não)	
Esquerdo (sim/não)	
Proximal (sim/não)	
Distal (sim/não)	
1º neurónio (sim/não)	
2º neurónio (sim/não)	
Direito (sim/não)	
Proximal (sim/não)	
Distal (sim/não)	
1º neurónio (sim/não)	
2º neurónio (sim/não)	
Demência Fronto-temporal (sim/não)	
"Drop-head" (sim/não)	
Data do terceiro segmento afectado	
Bulbar (sim/não)	
Disartria (sim/não)	
Disfagia (sim/não)	
Disfonia (sim/não)	
Dispneia (sim/não)	
Pseudobulbar (sim/não)	
Reflexo masseterino vivo (sim/não)	
Membro superior (sim/não)	
Esquerdo (sim/não)	
Proximal (sim/não)	
Distal (sim/não)	
1º neurónio (sim/não)	
2º neurónio (sim/não)	
Direito (sim/não)	
Proximal (sim/não)	
Distal (sim/não)	
1º neurónio (sim/não)	
2º neurónio (sim/não)	
Membro superior (sim/não)	
Esquerdo (sim/não)	
Membro inferior (sim/não)	
Esquerdo (sim/não)	
Proximal (sim/não)	
Distal (sim/não)	
1º neurónio (sim/não)	
2º neurónio (sim/não)	
Direito (sim/não)	
Proximal (sim/não)	
Distal (sim/não)	
1º neurónio (sim/não)	
2º neurónio (sim/não)	
Demência Fronto-temporal (sim/não)	
"Drop-head" (sim/não)	
Primeira prescrição de Riluzol	
Data da colocação de PEG	
Data do início de VNI	
Necessidade de medicação para a dor (sim/não)	
Existência de traumatismos prévios (sim/não)	
Existência de cirurgias prévias (sim/não)	
Data da última consulta (doentes perdidos de seguimento)	